Aus der medizinischen Poliklinik zu Göttingen.
(Direktor Prof. Bruns)

Experimentelle Untersuchungen über ein neues Verfahren der Trockeninhalation.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der
Georg-August-Universität zu Göttingen

von
ADOLF NIEMANN
approb. Arzt
Sehlde a. I.

Dissertation der medizinischen Fakultät
Göttingen
vorgelegt am 19. Januar 1920

Referent: Professor **Bruns**
Dekan: Professor **Heubner.**

BIBLIOTHEEK
RIJKS
UNIV.
LEIDEN

Aus der Medizinischen Poliklinik zu Göttingen.
(Professor Dr. O. Bruns.)

Experimentelle Untersuchungen über ein neues Verfahren der Trocken-Inhalationen.

Von

Dr. Adolf Niemann.

Im Hinblick auf die recht wenig befriedigenden Resultate, die man mit der Zerstäubung flüssiger Medikamente erzielt hat, ist das neue Reißmannsche Verfahren der Erhitzung, Verdampfung und Trockeninhalation von Mineralsalzen und Metallen durchaus zu begrüßen. Es ist zu hoffen, daß mit dieser Methode sowohl die Allgemeinbehandlung innerer Erkrankungen als auch die Lokalbehandlung der erkrankten Luftwege Fortschritte machen wird.

Das abfällige Urteil über Inhalation, das man bei mehreren Autoren lesen kann, rührt vermutlich davon her, daß sie Apparate zur Zerstäubung von Salzlösungen benutzt haben, bei denen nicht einmal die sog. Minimalkonzentration erreicht wurde, so daß ein Nachweis des Salzes auf der Bronchialschleimhaut unmöglich war.

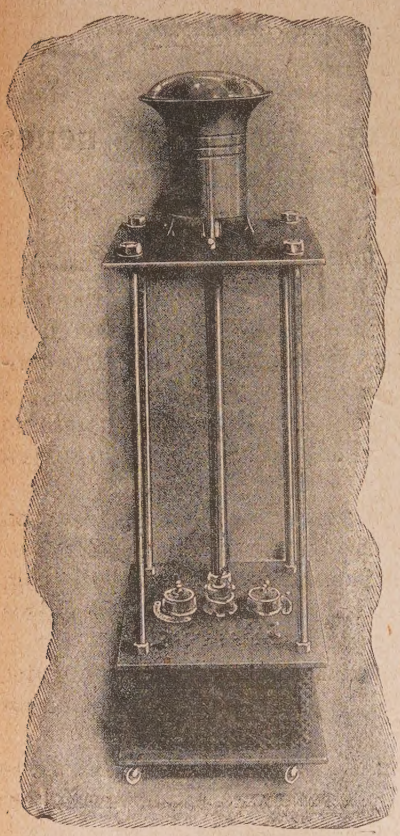
Als bekannt dürfen wir voraussetzen, daß die Hg-Behandlung der Lues mittels dieser neuen Trockeninhalation schon seit Jahren mit gutem Erfolg ausgeübt wird.

Die Aufgabe, die wir uns stellten, war: die Schnelligkeit der Tiefenwirkung des neuen Verfahrens sowie die Größe und Geschwindigkeit der Resorption inhalierter Salzdämpfe zu untersuchen.

Vielfach wurde früher bei Versuchen, die beweisen sollten, daß Flüssigkeitsstaub und trockene Dämpfe bis in die feinsten Bronchiolen und in das Alveolargebiet vordrängen, die Tatsache übersehen, daß die Tracheobronchialschleimhaut so außerordentlich rasch resorbiert. Diese rasche Aufsaugung von Flüssigkeiten beweisen z. B. die Versuche von Wasbutzky, der feststellte, daß Kalcium, Jod, Ferrozyan, Atropin, Strychnin und Chloralhydrat schneller im Harn erschienen, wenn er sie auf die Trachealschleimhaut brachte, als wenn er sie subkutan injizierte. Findet man also schnell resorbierbare Stoffe nach einiger Zeit in den feinsten Bronchien und im Alveolargebiet, so können sie ebensogut auf dem Blutweg dorthin gelangt, wie inhaliert sein. Jede Untersuchung über die Tiefenwirkung eines neuen Inhalationsverfahrens hat

also damit zu beginnen, daß man zuerst die Resorptionsgeschwindigkeit der Tracheobronchialschleimhaut für die inhalierten Substanzen bestimmt.

Ehe wir auf unsere Versuche eingehen, sei der dabei verwandte Inhalationsapparat nach Reißmann kurz geschildert: Ein Platinschälchen wird in einem elektrisch geheizten Tonofen bis zur Weißglut erhitzt; dann wird die Schale mit 3 g des betreffenden Salzes beschickt. Das Salz schmilzt und beginnt zu verdampfen. Dieser Vorgang wird dadurch erheblich beschleunigt daß mittels eines elektrisch getriebenen Ventilators ein Luftstrom auf das geschmolzene Salz gerichtet wird. Dadurch wird der neu entstehende Salzdampf immer wieder sofort abgeblasen. Ein Röhrentrichtersystem, das über der Verdampfungsschale angebracht ist, sorgt dafür, daß der abstreichende Salzdampf bequem inhaliert werden kann. Untersucht man den Salzdampf mikroskopisch, so besteht er nach Löwenstein aus 1—2 μ großen Salzwürfeln. Nach 1 Stunde sind nach unserer Erfahrung $1^1/_2$ g Kochsalz verdampft.



Die erste Versuchsreihe, die nun folgt, gilt dem Nachweis der Tiefenwirkung des Apparates, d. h. es wird der Zeitpunkt bestimmt, wann zum ersten Male das Salz in den feinsten Bronchien und im Alveolargebiet nachzuweisen ist.

Zu diesem Zwecke wurde ein Kaninchen in einen Glaskasten gesetzt, in den aus dem Inhalationsapparat, verdampftes Lithiumchlorid eingeleitet wurde. Wir haben zu unseren Versuchen stets Lithiumchlorid gewählt, da der Nachweis durch Flammenreaktion im Spektralapparat sicher ein sehr feiner ist und damit schon geringe Spuren von Lithium nachzuweisen sind. Nachdem das Tier mehrere Minuten in dem Kasten inhaliert hatte, wurde es mittels Durchschneidens der Karotiden getötet. Trotzdem die Lithiumchloriddämpfe nur in dem Glaskasten, in dem das Tier saß, entwickelt worden waren, nahmen wir doch die Sektion und Untersuchung in einem anderen Raume vor. Und um nicht bei der Sektion mit den Messern und Scheren Lithium von der Körperoberfläche auf Lunge und Herz zu übertragen, wurden die Instrumente nach der Freilegung des Brustkorbes gewechselt. Wir nahmen Herz und Lunge ohne Trachea heraus und schnitten sofort mehrere 1,5 cm lange, 3 mm breite Lungenrandstückchen ab. Sodann wurden die zentralen Lungenteile, das Herz und die abgetrennten Lungenrandstückchen gesondert in

je einem Gefäß 18 Stunden gewässert. Nunmehr setzten wir, um die organischen Bestandteile zu zerstören, Königswasser zu. Dann engten wir die wässerigen Auszüge stark ein. Jetzt wurde versucht, in den verschiedenen Waschwassern mittels des Spektralapparates Lithium nachzuweisen. Hatten wir die Lithiuminhalation 5, 6, 7 Minuten — jeweils in zwei Versuchen — dauern lassen, so fand sich Lithium zwar in den zentralen Lungenteilen, nicht aber in den Lungenrandstückchen. Dagegen ergab sich in drei Versuchen regelmäßig, daß nach 8 Minuten in dem wässerigen Auszug der Lungenrandpartien Lithium nachzuweisen ist, während das Waschwasser des Herzens noch keine Lithiumreaktion zeigt.

Es bedarf also bei dem nur durch die Nase atmenden Kaninchen einer 8 Minuten dauernden Inhalation bis die Lithiumkristalle in den feinsten Bronchien und dem Alveolargebiet nachweisbar sind.

In der zweiten Versuchsreihe suchten wir den Zeitpunkt festzustellen, zu dem das von der Tracheobronchialschleimhaut resorbierte Salz in den Körperkreislauf übergegangen war, und also auch in den anderen Körperorganen, z. B. im Herzen, nachgewiesen werden kann.

Nach 8 Minuten ist, wie wir gesehen haben, das Salz noch nicht in der allgemeinen Zirkulation. Untersuchten wir nach einer Dauer der Inhalation von 10, 12, 13, 14 mm — jeweils in zwei Versuchen, so fanden wir niemals Lithium im Herzen. Dagegen ergab sich in drei Versuchen regelmäßig, daß nach 15 Minuten Lithium nicht bloß in der Lunge, sondern auch im wässerigen Auszug des Herzens auf spektralanalytischem Wege nachzuweisen ist. Daß erst nach mindestens 15 Minuten dauernder Inhalation das resorbierte Lithium im allgemeinen Kreislauf nachzuweisen ist, beweist noch ein vierter Versuch. Hier inhalierte zwar das Kaninchen auch volle 15 Minuten, aber infolge eines Rohrdefektes war die Dampfentwicklung nicht so lebhaft wie gewöhnlich. Bei diesem Versuch konnte auch nach 15 Minuten noch kein Lithium im Herzen nachgewiesen werden.

Schon vor Jahren ist von Löwenstein einmal der Versuch gemacht worden, die Tiefenwirkung der Trockeninhalation zu untersuchen. L. hat ein Meerschweinchen 10 Minuten lang Kochsalzdämpfe inhalieren lassen, hat dann die Lunge herausgenommen und gewässert. Im Waschwasser hat er dann die Silbernitratreaktion angestellt, die positiv ausfiel. Wir haben, trotzdem wir von der Unzulänglichkeit der Methode überzeugt waren, denselben Versuch angestellt und dabei in den wässerigen Auszügen sämtlicher Organe einen Silberniederschlag bekommen. Aber auch die Organe eines Kontrolltieres, das überhaupt nicht inhaliert hatte, ergaben denselben Niederschlag. Unserer Überzeugung nach konnten auch die Versuche gar nicht anders ausfallen; denn durch die in 10 Minuten inhalierte Menge Kochsalz dürfte der Kochsalzgehalt der Lunge gegenüber dem physiologischen nicht derartig gestiegen sein, daß sich dies durch einen größeren Niederschlag im Waschwasser der Lunge nachweisen ließe. Schon eher könnte man vielleicht den Versuch, den L. mit Jodkaliumdämpfen in gleicher Weise angestellt hat, gelten lassen. Allerdings dürfte der Unterschied in der Trübung des Waschwassers

durch Chlorsilber einerseits und durch Jod plus Chlorsilber andererseits bei so geringen Mengen inhalierten Jodkalis nur schwer zu erkennen sein. Der Beweis, daß es sich tatsächlich um Jodsilber neben Chlorsilber im wässerigen Auszug der Lunge handelt, kann nur dann erbracht werden, wenn sich bei Zusatz von Ammoniak zum Waschwasser ein Teil des Niederschlages auflöst und ein Rest bestehen bleibt. L. erwähnt von dieser unerläßlichen Kontrolle nichts.

Selbstverständlich unterliegt es keinem Zweifel, daß tatsächlich Kochsalz — und Jodkaliumdämpfe ebenso tief in die Lungen inhaliert werden wie Lithiumdämpfe, da die Größe der Kochsalzkristallwürfelchen kaum von denen des Lithiums abweicht.

Natürlich sind die Salzmengen, die inhaliert werden, auch bei dem uns heute vorliegenden Apparat zur Salzdampfinhalation recht gering, verdampft der Apparat doch nur $1^1/_2$ g Kochsalz in 1 Stunde. Von einer Bestäubung der Tracheobronchialschleimhaut mit Salzkristallen ist auch hier keine Rede. Der Salzdampf ist zwar, wie wir fanden, nach 8 Minuten in den feinsten Bronchiolen und dem Alveolargebiet nachweisbar. Aber infolge seiner Feinheit wird auch jedesmal bei der Exstirpation ein großer Teil des Dampfes wieder ausgeatmet. Dazu kommt bei den Erkrankungen der Respirationsorgane, die gerade die Indikation zur Inhalation bilden, noch folgendes Moment, auf das besonders J. Schreiber hingewiesen hat. Es fehlt bei den Krankheiten der Atmungsorgnne häufig an der nötigen Saugkraft, um das Medikament energisch in die Tiefe aspirieren zu können. Dem steht auch noch häufig die entzündliche Verschwellung und Verschleimung der Bronchialäste hindernd im Wege.

Leider ist ja die Tiefenwirkung der verschiedenen Inhalationsapparate am Menschen selbst nicht exakt festzustellen. Der raschere oder spätere Nachweis des inhalierten Medikamentes im Urin ist nur ein Ausdruck einer mehr oder minder prompten Resorption von der Tracheal- resp. Bronchialschleimhaut aus.

Selbstverständlich ist neben der lokalen Einwirkung auf die erkrankten Respirationsorgane auch eine Allgemeinwirkung inhalierter Medikamente durch Resorption möglich. Man hat bisher von diesem Applikationsweg verhältnismäßig wenig Gebrauch gemacht, da die Dosierung der Medikamente zu große Schwierigkeiten macht, was schon Oertel, Kapralik und v. Schröder hervorgehoben haben. Heubner hält es durchaus für möglich, daß man bei geeigneten Apparaten und richtiger Würdigung aller in Frage kommenden Größen zu einer einigermaßen ausreichenden Dosierung innerlich wirkender inhalierter Stoffe gelangen kann, und er betont, daß das Bedürfnis nach einer Ausnutzung dieses Zufuhrweges durchaus vorliegen kann. Als Beispiel führt er die Kalktherapie bei Gaskranken im Kriege an, wo es darauf ankam, ein Mittel, das intravenös gefährlich ist, subkutan und intramuskulär sehr bedenkliche Nebenwirkungen hervorruft, vom Darm aber relativ langsam resorbiert wird, rasch in den allgemeinen Kreislauf zu bringen. Und Heubner hat auch durch Versuche bewiesen, daß eine vorauszuberechnende Menge mit annähernder Genauigkeit einverleibt werden kann.

Bisher hat man jedoch in erster Linie bei der Inhalation an die

lokale Einwirkung auf die erkrankten Respirationsorgane gedacht. Und gerade da scheint der Inhalationsapparat von Dr. Reißmann mit seiner trockenen Verdampfung von Kochsalz anderen Apparaten gegenüber den Vorzug zu verdienen. Der Gedanke, Kochsalz direkt als Kristallwürfelchen inhalieren zu lassen, ist nicht ganz neu. Schon Tobold hat im Jahre 1883 zu diesem Zwecke einen Apparat konstruiert, der im wesentlichen ein Turbinenwerk ist. Durch ein mit der Hand zu betreibendes Räderwerk wird trockenes, feinst zerriebenes Kochsalz aufgewirbelt. Es ist ein Sieb angebracht, durch das nur ganz feine Würfelchen hindurchgehen. Diese werden dann inhaliert. Tobold berichtet daß dieser feine Staub ohne Beschwerden inhaliert werden kann und daß er mit dieser Methode bessere Erfolge erzielt hat, als mit den damals gebräuchlichen feuchten Inhalationsnebeln. Offenbar scheiterten diese vielversprechenden Versuche an der technischen Unzulänglichkeit des Apparates, durch den doch nur relativ große Teilchen zerstäubt wurden. Bei der Soolezerstäubung mit Druckluft nach Körtings Verfahren soll, wie Schütze angibt, das Wasser der Soole durch den gewaltigen Luftdruck bald fast ganz verschwunden sein, so daß zum größten Teil nur „die wasserfreien Moleküle der festen Bestandteile wie Sonnenstäubchen in der Luft herumwirbeln". Wir hätten also bei diesem Verfahren ebenfalls eine Trockeninhalation. Leider erfahren wir aber von Schütze weder etwas Exaktes über diese „Sonnenstäubchen" selbst, noch über ihre Tiefenwirkung. Durch den Apparat von Reißmann ist der technischen Unzulänglichkeit des Toboldschen Apparates abgeholfen, und andererseits beweisen unsere vorher erwähnten Versuche, daß der Kochsalzdampf auch tatsächlich bis in die feinsten Bronchiolen inhaliert wird.

Resultat der Versuche:

1. Nach 8 Minuten ist der inhalierte Salzdampf in den feinsten Bronchien nachweisbar.

2. Nach 15 Minuten finden wir das von der Tracheobronchialschleimhaut resorbierte Salz im Körperkreislauf.

Die Vorzüge der Reißmannschen Trockeninhalation sind:

1. Daß bei dieser Trockeninhalation die bei den älteren Methoden der Zerstäubung von flüssigen Medikamenten oft so lästige Durchnässung der Oberkleider wegfällt,

2. wird bei der Salzdampfinhalation die Gefahr der Verweichlichung und Auflockerung der Schleimhäute der oberen Luftwege durch die feuchtwarmen Dämpfe der älteren Apparate vermieden, ein Nachteil, der nach dem Urteil erfahrener Ärzte sehr ins Gewicht fiel.

Literatur.

Ernst Meyerhofer, Ein neues Inhalationssystem. D. m. W., Nr. 48, 1912.

Tobold, Das Einatmen von trockenem Kochsalzrauch bei chronischen Krankheitsprozessen der Lunge. D. m. W., Nr. 47. 1883.

Saenger, Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten. M. m. W., Nr. 21. 1901.

Wasmuth, Vergleichende Untersuchungen über die Leistung verschiedener Inhalationssysteme. M. m. W., Nr. 34. 1901.

Lommel, Inhalations- und pneumatische Behandlung der Erkrankungen der Atmungsorgane. Handb. d. Ther. 1910.

Tendeloo, Studien über Ursachen der Lungenkrankheiten.

Waldenburg, Die lokale Behandlung der Krankheiten der Atmungsorgane. Lehrb. d. resp. Ther.

Vasbutsky, Über die Resorption der Lungen. Inaug.-Diss. Med., Königsberg 1879.

Virchows Archiv, Bd. 179, S. 279.

Heubner-Rona, Biochemische Zeitschrift, Bd. 93. 1919.

Heubner, Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten.

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. 1920.

Schütze, Zeitschr. für Balneologie 1909, Jahrg. 1, S. 178.